

⑫公開特許公報 (A)

昭54—76818

⑮Int. Cl.²
A 61 K 9/00識別記号 ⑯日本分類
30 C 2
30 C 4庁内整理番号 ⑰公開 昭和54年(1979)6月19日
7057—4C 発明の数 3
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑱延長効果を有する医薬組成物及びその製法

⑲特 願 昭52—140789
⑳出 願 昭52(1977)11月25日
㉑発 明 者 エルネ・オルバーン
ハンガリー国1119ブダペスト・
フエヘルヴァーリ・ウツツア
129
同 ヤーノス・ボルヴェンデーグ
ハンガリー国1021ブダペスト・
セーヘル・ウツツア19
同 ラースロー・ナジー
ハンガリー国1026ブダペスト・

バサレーチ・ウツツア67
㉒発 明 者 マールタ・ソーチ
ハンガリー国1027ブダペスト・
サース・カーロリー・ウツツア
4
同 エルゼーベト・バンデル
ハンガリー国1078ブダペスト・
チエルハート・ウツツア21
㉓出 願 人 エジート・ジオーギーセルヴェ
ジェーセチ・ジヤール
ハンガリー国ブダペストXケレ
スツリ・ウツツア30
㉔代 理 人 弁理士 青木朗 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

延長効果を有する医薬組成物及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. 塩基性窒素原子を有する活性薬剤を含んでなる延長効果のある医薬組成物を、場合によつて不活性な水不溶性医薬添加剤、好ましくはデンプンもしくはセルロースの存在下でメタクリル酸を含むコポリマーを用いて製造するに当たり、

前記塩基性窒素原子を有する活性薬剤を無機もしくは有機酸と反応させ、得られた塩をメタクリル酸-メタクリレート及び／もしくはアクリレートコポリマーの水溶性塩、好ましくはナトリウムもしくはカリウム塩と反応させ、そして得られた生成物を医薬組成物に転換してなる前記延長効果を有する医薬組成物の製法。

2. 前記塩基性窒素原子を有する活性薬剤が第一級、第二級もしくは第三級アミン又は塩基性窒素原子を有する複素環化合物であり、そして前記無機もしくは有機酸として、塩酸、硫酸もしくは

酢酸と反応させて塩を生成する特許請求の範囲第1項記載の製法。

3. 塩基性窒素原子を有する生物学的に活性な物質の有機もしくは無機酸との塩と、メタクリル酸-メタクリレート及び／もしくはアクリレートコポリマーとの反応生成物。

4. 塩基性窒素原子を有する生物学的に活性な物質の有機もしくは無機酸との塩と、メタクリル酸-メタクリレート及び／もしくはアクリレートコポリマーとの反応生成物を含んでなる医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は延長効果を有する医薬組成物の製法に関係する。より詳しく述べれば、本発明はメタクリル酸-メタクリレートコポリマーを用いることにより延長効果のある、無味な新規医薬製剤を製造する方法に関係する。本発明は、更に上記方法によつて製造された新規な化合物及び新規な医薬組成物にも関係する。

周知のように、最近の15年間に、(通常の医

薬投与量の倍数に対応し得る) 医薬製剤の活性薬剤内容物を生体に投与後、時間的に均一に放出する、即ち、均一に延長させた吸収を確実に行う医薬製剤の使用が高まつてきた。このような医薬製剤は文献上「リタード(retard)」もしくは「アポ(depot)」製剤又は「延長性(prolonged)」もしくは「長びかせた(protracted)」作用をもつ組成物もしくは製剤と呼ばれる(参照: W.A.Ritschel: 「Angewandte Biopharmazie」402頁/Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart (1973))。

このような製剤を用いると、投与量の1単位だけ、例えばたつた1錠の錠剤を服用した後に、この1回の常用量の何倍をも含む薬用量単位が生体内に何の悪影響も及ぼさずに均一な濃度の活性成分を数時間の間血中に保持させ得る。

延長効果を有する医薬製剤の主な利益は、次の通りである: 1日にたつた1回の治療を必要とするだけである。

定期的な注射を必要とする病状の処置が簡単に

(3)

る化学的性質によつて限定される。遅延成分は或る種の限られた種類の分子及び官能基としか反応できず、従つて、この方法は全く限られたグループの活性薬剤と関係してのみ適用できる。

上に挙げた方法のうち、方法3)は最も広い範囲の適用性がある。しかし、製造条件及び技術的パラメーターが活性薬剤の遊離速度をかなりの程度影響するのでこのような製剤からの活性薬剤の遊離速度は比較的大きな偏差を示す。更に、例えば或る病状において平均から生体の個々の特質が活性薬剤の再吸収にも影響を及ぼす。

経口投与のアポ製剤、例えば、アポ錠剤、カプセル剤、散剤、乳剤及び懸濁剤の製造において、特別な形態を考えるべきである。

経口投与用の組成物に関連して記載した要件の一つはこれらの組成物が(特に小児用製剤について)不快な味をもつてはならないことである。不快な味をなくすことが小児もしくは敏感な大人の治療における治療薬の適用性に影響を及ぼす。この問題が、完全に満足できる治療薬の開発をねら

(5)

でき、そして(催眠薬のような)活性剤の効果を一晚中好ましく監視できる。リタード製剤の製法はいくつか知られている。これらの方法の最も重要なものは次の通りである:

1) 活性薬剤の他に、アドレナリンのような生理学的に吸収を低下させる成分も含む配合剤の製造。

2) 溶けかたが不十分な塩、エステル、エーテル、錯体もしくは付加化合物の製造のように、医薬として活性な分子の化学的転換。

3) 物理的手段によつて活性成分の溶解を止めること。この種の製剤には、色々なフィルム被覆を有する固形薬剤、更には胃腸管内で溶解し難いもしくは不溶性の物質に混入させた薬剤を挙げることができる。

方法1)の不利な点は、経口投与した薬剤の吸収状態がこの方法では影響され得ないことである。この方法の適用性は非経口投与の場合ですら、かなり制限される。

方法2)の適用性は医薬活性分子の非常に変化する

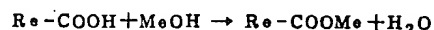
(4)

いとした研究課題の決定的ポイントである。

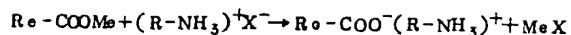
本発明は公知の方法の不利益を排除し、かつ延長効果をもつた無味な医薬製剤を簡単かつ容易な実施方法で製造できる新規な方法を提供することを目的とする。

本発明は塩基性遊離原子を含む薬剤の、(塩酸、硫酸もしくは酢酸のような)無機もしくは有機酸とで生成した塩をメタクリル酸を含むコポリマーの水溶性塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩と水相において反応させるとき、前記コポリマーのカルボキシ基が医薬として活性な遊離分子と塩を生成し、こうして得られた塩が延長効果を有する薬剤として大いに利用できることを認識したことに基づくものである。本明細書中に用いる「メタクリレート」なる用語はメタクリル酸の部分エステルを指す。

医薬として活性な分子が第一級アミノ基を含むとき、下記の反応が生ずる:



(6)



上記平衡式において、

Re-COOH は前記コポリマーであり、

R-NH₂ は生物学的に活性な分子（遊離塩基）であり、

Me は（ナトリウムもしくはカリウムのような）アルカリ金属であり、そして X⁻ は有機もしくは無機のアニオン（例えば Cl⁻、CH₃COO⁻等）である。

得られた薬剤の塩は様々な水溶解度を有する。実際の溶解度は主として遊離塩基の水溶性に依存するが、塩基と反応する重合体におけるカルボキシ基の数は目的生成物の溶解性にも影響を及ぼす。

経験によれば、第一級、第二級もしくは第三級の塩基性窒素原子を含有する、又は塩基性窒素原子のある複素環を含有する薬剤が上記プロセスに組込まれるとき、化学量論的反応が起きる。

従来技術に基づいて、ポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーが或る種の薬剤と反応し、そして遅延効果のある生成物を取得できることは予見されていなかった。このようなコポリマー

(7)

る。本発明はまた上記方法で製造された薬剤-コポリマー塩及び医薬製剤にも関係する。

本発明の好ましい方法に従えば、前記コポリマーとの反応は、前記コポリマーのナトリウムもしくはカリウム塩のような水溶性塩を水に溶かし、そして攪拌下で第一の水溶液に窒素含有の薬剤の塩の水溶液を添加することによつて実施される。この生成物は濾過によつて混合物から分離でき、そして得られたヒドロゲルは45ないし50℃で乾燥することによつてキセロゲルに転換できる。この乾燥キセロゲルを細分して次の加工処理に適した微細な粒子もしくは粉末物質を得ることができる。前記コポリマー、好ましくはメタクリル酸-メタクリレートコポリマーのナトリウムもしくはカリウム塩、例えば名称がオードラヤット

L^B(Eudragit L^B)、好ましくは名称がL-30-D、L-90及びL-100（ロームファルマ（Röhm Pharma）製、ダルムシュタット（Darmstadt）、ドイツ連邦共和国）の製剤、MPM-05の名称（田辺製薬、大阪・日本）の製剤のようなメタク

(9)

はフィルム被覆剤として（米国特許明細書第3520970号）、粉末もしくは顆粒剤用封埋剤（米国特許明細書第3330729号、同第3689634号及び同第3551556号）として、又は吸着剤（米国特許明細書第3608063号及び同第3629392号）として使用されてきたもので、生物学的活性成分及び前記コポリマーの間の化学的反応の可能性は認められなかった。

上記に基づいて、本発明は塩基性窒素原子を含む活性剤を含んでなる延長効果を有する医薬製剤を、場合によつて不活性な、水不溶性医薬添加剤、好ましくはアンプンもしくはセルロースの存在下、メタクリル酸を含むコポリマーを用いて、前記医薬製剤を製造する方法に関係する。本発明による方法は塩基性窒素原子を含む前記活性薬剤を無機もしくは有機酸と反応させて、得られた塩をメタクリル酸-メタクリレート及び／もしくはアクリレートコポリマーの水溶性塩、好ましくはカリウムもしくはナトリウム塩と反応させ、そして得られた生成物を医薬製剤に転化することを特徴とす

(8)

リル酸-アクリレートコポリマー又はMPM-06（田辺製薬、大阪・日本）という名称の製剤のようなメタクリル酸-メタクリレート-アクリレートコポリマーを出発物質として用い、そしてこれを固体の状態（粉末もしくは顆粒）で又は水性懸濁液もしくは適当な塩基による水溶液とのラテックスの形で反応させることができる。遊離のカルボキシル基を含んでなる同じ組成の他のコポリマーであつて、他の会社で製造されているものも使用できることは言うまでもない。任意の細分処理を促進するために、アンプンもしくは微晶質のセルロースのような水不溶性のさしさわりのない製薬上の添加剤10ないし15%を、前記二種の反応物質をお互いに接触させる前の混合物に混入することも好ましい。こうして、前記固体粒子はゲル構造に均一に封埋させ、それによつて前記ゲルの構造を破壊し、かつその粉細を大いに促進する。均一に分布した上記添加剤を濾過したヒドロゲルに加入することによつても同じ結果を得ることができる。

(10)

本発明による反応は極めて簡単な条件下、室温において実施できる。前記反応物質をお互に接触させた後、適当に攪拌するとこの反応は直ちに進行する。比較的大規模なパッチ製造において、前記反応物質を接触させた後、1ないし1.5時間、この混合物を攪拌し、そしてこの攪拌期間の後だけ、生成物を分離することが好ましい。

一般的にはほとんど水に溶けない生物学的に活性な遊離塩基が、(塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等のような)水溶性塩に容易に転換できるので、この反応は広い種類の生物活性のある遊離含有分子に適用でき、この結果コポリマー-薬剤の塩は大規模製造のうえに経済的に調製できる。

本発明の方法は新規なコポリマー-明確にされた構造の薬剤化合物を提供する。これらの化合物において、カルボキシレート-アンモニウム塩結合は前記酸のカルボキシ基及び前記薬剤の塩基性窒素原子の間に形成される。前記カルボキシレート-アンモニウム構造の形成はIRスペクトルによつて明白に証明される。

(11)

クトルである。

これらのスペクトルは主に下記の特徴を有する：

1) メタクリル酸-メタクリレートコポリマーのスペクトルにおいて、前記エステル及び前記カルボン酸の νCO 吸収帯は融合する($1730 - 1680\text{ cm}^{-1}$)。前記カルボン酸のカルボニル基が消失し、かつ得られたカルボキシレートイオンの吸収帯がスペクトルの別の区域に出現するのでこのような吸収帯は、塩のスペクトルには現われない。

2) カルボキシレートイオンの νasCO_2^- 吸収帯はコポリマー塩のスペクトルにおいて $1500 - 1600\text{ cm}^{-1}$ に出現する。遊離コポリマーのスペクトルにおいてこの区域に吸収はない。

3) エフェドリンのスペクトルにおいて現われる強く鋭い νNH 吸収帯は低周波で N^+H_2 吸収帯に置き換わるので塩形成によつて消失する。

本発明の方法の主な利点は次の通りである：

a) 薬剤-コポリマー塩は胃腸管内でその構成

(13)

IRスペクトル分析法はメタクリル酸-メタクリレートコポリマー及び有機塩基の間の塩形成を定性的に検知するのに適した方法である。これらのスペクトルは固体の状態(KBrペレット)で、前記物質を溶解せずに記録することができ、こうして溶解の結果として出現する解離効果が消失できる。

前記メタクリル酸-メタクリレートコポリマーのIRスペクトルは第1図に示す。調査した遊離塩基及び薬剤-それから調製されたコポリマー塩のIRスペクトルも記録した。これらのスペクトル四種は第2ないし5図に示す。第2図はエフェドリン(β -フェニル-プロパノール-メチルアミン)塩基のスペクトルで、第3図はメタクリル酸-メタクリレートコポリマーのエフェドリン塩のスペクトルであり、第4図はドキセピン(11-(3-ジメチルアミノ-プロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[*b,e*]オキセピン)塩基のスペクトルであり、そして第5図はメタクリル酸-メタクリレートコポリマーのドキセピン塩のスペ

(12)

成分に分解し、そこで遊離塩基もしくはその塩酸塩として生物活性分子が遊離し、そして胃腸管から容易に吸収される。

b) 本発明の方法で得られた化合物の塩の特性は本来の薬剤に関して適当な安定性を確保する。

c) 用いたコポリマーは生理上全くさささわりのない：経口投与できる医薬品への使用は数年間の例がある。文献(H.P.Fiedler:「Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie」(Kosmetik und angrenzende Gebiete)第202頁, Aulendorf, Württemberg(1971))によれば、前記コポリマーは胃腸管から吸収されない：これは未変化のまま糞と共に排泄される。

メタクリル酸-メタクリレート及び/もしくはアクリレートコポリマーとして、ロームファルマ社(Darmstadt, GFR)からオードラヤット及び田辺製薬(大阪・日本)からMPMの商品名で売られている物質は有利に使用できる。

本発明による方法を以下に記載の例を以つて詳細に説明しよう。

(14)

例 1

プロポキシフエンを含むリタードカプセル剤の調製

プロポキシフエン塩酸塩 ((+)- α -1,2-ジフエニル-2-プロピオキシ-3-メチル-4-ジメチルアミノブタン塩酸塩) 1000 g を蒸留水 15 l に溶かし、そして結晶質セルロース 240 g を絶えずかきまぜながら前記溶液に添加した。

オードラギット L-30-D の 6 w/w% 水性分散液 20,500 g を常に撹拌しながら、1 M の水酸化ナトリウム水溶液 2,250 ml と混合し、そして得られたポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーナトリウム塩の水溶液を常に撹拌しつつ、前記水溶液に添加した。

1 時間後、反応液中に生成された沈殿物を真空ろ去し、そして蒸留水 500 ml で 3 回洗浄した。この生成物を 50℃ において 24 時間 (できれば真空中で) 乾燥し、そして次に 60/120 メッシュの細かさを有する粉末に粉砕した。

得られた物質は (遊離塩基として計算すると)

(15)

10 g を前記混合液に加え、そしてこの混合液を蒸留水で希釈して 1000 ml の容積にした。

得られた懸濁液 5 ml はプロポキシフエン塩基 100 mg に対応するポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのプロポキシフエン塩を含んでいた。

例 3

ドキセピンを含むリタード錠剤の調製

ドキセピン塩酸塩 (RPS - XIV、1115 頁) (11 - (3 - ジメチルアミノ - プロピリデン) - 6,11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] オキセピン塩酸塩) 1000 g を蒸留水 15 l に溶かした。小麦粉デンプン 285 g を撹拌しながら、前記溶液に分散させ、そして次にオードラギット L-30-D の 6 w/w% 水性分散液 25,700 g を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 2,800 ml と混合することによつて調製したメタクリル酸-メタクリレートコポリマーのナトリウム塩水溶液を前記分散液に、絶えずかきまぜながら添加した。

得られた沈殿物は例 1 に記載のように分離し、

(17)

プロポキシフエン 39.5% を含有していた。

得られた粉末を硬ゼラチンカプセル剤に直接充填した。カプセル剤 1 個はプロポキシフエン塩基 135 mg を含有し、そしてこれはポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのプロポキシフエン約 300 mg に相当する。

例 2

プロポキシフエンを含有するリタード懸濁剤の調製

プロポキシフエン塩酸塩 22.1 g を蒸留水 50 ml に溶かした。オードラギット L-30-D の 6 w/w% 水性分散液 45.3 g を 1 M 水酸化カリウム水溶液 5.0 ml と混合し、そして得られた水性混液を前記水溶液に絶えず撹拌しながら添加した。析出した沈殿物は例 1 に記載のように放置して 1 時間経た後、ろ過し、そして水 30 ml で 3 回洗浄した。得られたヒドロゲルを家庭用ミキサーに入れ、ココアシロップ (Ph.Hg.VI) 500 g を添加し、そして前記ヒドロゲルを激しく撹拌しながらこのシロップに分散させた。保存溶液 (Ph.Hg.VI)

(16)

光線を防いだ真空オープン中、45℃ で 24 時間乾燥し、そして 60/120 メッシュの細かい粉末に粉砕した。

得られた生成物は (遊離塩基に換算して) ドキセピン 3.2% を含んでいた。

得られた粉末物質、即ち、ポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのドキセピン塩を直接圧縮して、前記コポリマー塩 625 mg を含む錠剤を取得した。これはドキセピン塩基含量 200 g に対応する。得られたリタード錠剤の破壊強さは (エルウエカ (Erweka) 装置で計つたところ) 5 ないし 5.5 kg であつた。

例 4

プロトリプチリンを含むリタード錠剤の調製

プロトリプチリン塩酸塩 (5 - (3 - メチルアミノプロピル - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロヘプタン塩酸塩) (B.P. 1973) 1000 g を蒸留水 15 l に溶かし、そしてバレイショデンプン 285 g を水溶液中で撹拌しながら分散させた。

顆粒にしたオードラギット L-90 1540 g

(18)

を1.85%水酸化ナトリウム水溶液20ℓにかきまぜながら溶かした。完全に溶けた後、 $-\text{COOH} : -\text{COONa}$ の比を所望値に調節するために5%塩酸溶液4,600 mlを得られた攪拌水溶液に少しずつ添加した。得られた溶液を次に活性薬剤を含む水性分散液と混ぜた。その後、例3に記載のように操作して、活性薬剤含有率が33%の目的生成物を得た。

粉末にした目的生成物を直接圧縮してポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのプロトリプチリン塩300 mgを含むリタード錠剤を得た。得られた錠剤の破壊強さは(エルウエカ装置で計つて)5ないし6 kgであつた。

例 5

デブリソキンを含むリタード錠剤の調製

デブリソキン・ $\frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ (1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミジン硫酸塩) 1000 gを蒸留水25ℓに溶かし、そしてデンプン212 gを得られた溶液に攪拌しながら分散させた。オードラギットL-30-D (19)

散させ、そして得られた分散液は、オードラギットL-30-Dの6 w/w%水性分散液19,500 gを1 M水酸化ナトリウム水溶液2140 mlと混合することによつて調製したポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのナトリウム塩を含む水溶液と混合した。

析出した沈殿物を例3に記載のように処理し、そして(遊離塩基として表わして)活性薬剤40%を含む目的生成物を取得した。

得られたコポリマー塩を直接圧縮してポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのパパベリン塩500 mgを含む錠剤を得た。これは(遊離パパベリン塩基として表わすと)活性薬剤含量200 mgに対応する。得られた錠剤の破壊強さは(エルウエカ装置で計つて)5.0ないし5.5 kgであつた。

例1ないし6に従つて調製されたリタード製剤の活性物質の溶解速度は試験管内の状況下で次のように測定した：

測定はエルウエカAT-3装置(温度：37℃、

(21)

の6 w/w水性分散液32,200 gを1 M水酸化ナトリウム水溶液3,500 mlと混合し、そして得られたポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのナトリウム塩を含有する溶液を前記水性分散液と反応させた。析出した沈殿物は、(遊離塩基として表わすと)活性薬剤25%を含みこれを例3に記載のように処理し、そして得られた粉碎物質を直接圧縮させてリタード錠剤を得た。

このリタード錠剤はポリメタクリル酸-ポリメタクリレートコポリマーのデブリソキン塩390 mgを含んでいた。これはデブリソキン塩基含量100 mgに対応するものであつた。この錠剤の破壊強さは(エルウエカ装置で測定して)5ないし6 kgであつた。

例 6

パパベリンを含むリタード錠剤の調製

パパベリン塩酸塩(6,7-ジメチルオキシ-1-ペラトリル-イソキノリン塩酸塩)(B.P) 100 gを蒸留水15ℓに溶かした。微晶質セルロース220 gをかきまぜながら、前記溶液に分 (20)

角度：90°、速度：10 r.p.m.)において変更半変化法(modified Half-Change method)(K. Münzel:「Arch. Pharm」293巻766頁(1960))に従い実施された。

下記の組成を有する抽出溶液を用いた。

a) 人工胃液

塩化ナトリウム	2 g
37%塩酸	7 ml
蒸留水	1000 ml

b) 人工腸液

リン酸水素二ナトリウム(乾燥)	8.05 g
リン酸二水素ナトリウム・2H ₂ O	1.56 g
蒸留水	1000 ml

測定する間に、媒体のpHは次のように変化した：

最初の1時間	: 1.3	1時間目-2時間目	: 2.4
2時間目-3時間目	: 6.2	3時間目-4時間目	: 6.8
4時間目-5時間目	: 7.1	5時間目-6時間目	: 7.2
6時間目-7時間目	: 7.3	7時間目-8時間目	: 7.3

試料は毎時間、試験混液から取出し、そして遊離した活性剤の量をUVスペクトル分析法で測定した。得られた累積百分率の溶解値は第1表に要約する。

(22)

第 1 表

測定時間	活性薬剤の累積溶解度(%)				
	例1	例2	例3	例4	例5
1時間目	36.6	42.9	26.3	29.0	29.4
1時間目から2時間目	44.2	56.7	34.6	38.2	33.2
2時間目から3時間目	50.1	63.4	43.9	43.7	41.4
3時間目から4時間目	58.2	77.0	48.6	55.6	52.7
5時間目から6時間目	78.3	94.6	63.2	74.0	75.3
6時間目から7時間目	98.6	99.3	78.5	88.2	86.2
7時間目から8時間目	99.2	99.8	87.3	96.1	95.3

(23)

で、5ないし6時間30ないし35℃で乾燥した。得られた物質は25メツシュの篩で再顆粒し、そして光を防いだチャンパーにおいて40ないし42℃で24時間乾燥させた。この乾燥顆粒物質を25メツシュの篩で再び再顆粒した。

得られた生成物は(遊離塩基に計算して)クロルプロマジン32.0%含んでいた。

この顆粒物質を硬セラチンカプセルに充填した。

リタードカプセル剤1コはポリメタクリル酸-ポリアクリレートコポリマーのクロルプロマジン塩187mgを含有するが、これはクロルプロマジン塩基含量75mgに相当する。

例 8

トリミプラミンを含むリタードカプセル剤の

調製

トリミプラミン塩酸塩(DL-(3'-ジメチルアミノ-2'-メチル-プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン)1.00Kgを、鉍物質を除去した水10ℓに溶かし、そして微晶質セルロース0.42Kgをこの溶液に分散させた。

(25)

例 7

クロルプロマジンを含むリタードカプセル剤の調製

クロルプロマジン塩酸塩(10-(3'-メチルアミノ-プロピル)-2-クロロ-フェノチアジン)1.00Kgを鉍物質を除去した水12.5ℓに溶かした。

MPM-05(メタクリル酸-アクリレートコポリマー)1.35Kgを鉍物質を除去した水5.0ℓに分散させた。1Mの水酸化ナトリウム溶液2.8ℓを前記分散液に添加し、そして前記コポリマーの溶解が完全になるまで前記混液を室温で攪拌した。その後、ややオパール光を発するこの溶液に鉍物質を除去した水15.0ℓを添加し、そして微晶質セルロース0.56Kgを絶えず攪拌した溶液に分散させた。得られた分散液をクロルプロマジン塩酸塩水溶液を混合した。

析出した沈殿物を例1に記載のように単離し、そして洗浄し、次に完全に真空吸引した。この湿った塊は光を防いだチャンパー中において18メツシュの篩で顆粒にし、そして同一チャンパー中

(24)

その後、1M塩酸溶液3.0ℓを前記分散液に添加した。

MPM-06(メタクリル酸-アクリレート-メタクリレートコポリマー)1.46Kgを室温において1M水酸化ナトリウム溶液6.0ℓに溶かし、そして、この溶液を、鉍物質を除去した水で希釈して最終容積26ℓに希釈した。得られた溶液を上記のように調製した分散液と混合した。

析出した沈殿物は、例7に記載のように処理して目的生成物を得たが、これは(遊離塩基として換算して)32.2%のトリミプラミンを含んでいた。

この乾燥顆粒物質を硬セラチンカプセル剤に充填した。リタードカプセル剤1コはポリメタクリル酸-ポリアクリレート-ポリメタクリレートコポリマーのトリミプラミン塩130mgを含み、そしてこれは遊離のトリミプラミン塩基含量50mgに相当した。

4.図面の簡単な説明

添付の図面は本発明に従って用いたポリマー、医薬組成物

(26)

及び医薬として活性な薬剤の IR スペクトルを示すものである。

第 1 図は、メタクリル酸 - メタクリレート コポリマーの IR スペクトルを示し、

第 2 図はエフェドリン (β -フェニル - プロパノール - メチルアミン) 塩基の IR スペクトルを示し、

第 3 図はメタクリル酸 - メタクリレート コポリマーのエフェドリン塩基の IR スペクトルを示し、

第 4 図はドキセピン (11-(3-ジメチルアミノ - プロピリデン) - 6,11-ジヒドロジベンゾ [b,e] オキセピン) 塩基の IR スペクトルを示し、

そして第 5 図はメタクリル酸 - メタクリレート コポリマーのドキセピン塩の IR スペクトルを示す。

以下余白

(27)

